



日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 2004/004494

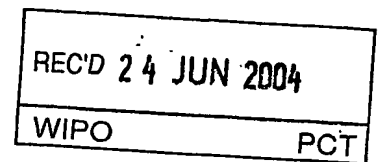
16.04.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 3月31日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-094398  
[ST. 10/C]: [JP 2003-094398]



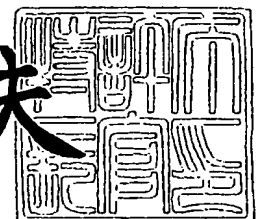
出 願 人  
Applicant(s): 帝人株式会社  
宮本 啓一

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2004-3047157

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P36809  
【提出日】 平成15年 3月31日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61F 2/06

A61L 27/22

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 北薊 英一

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 三好 孝則

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 兼子 博章

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 鷺見 芳彦

【発明者】

【住所又は居所】 三重県津市上浜町 1 5 1 5 三重大学工学部分子素材工学科内

【氏名】 宮本 啓一

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

## 【特許出願人】

【住所又は居所】 三重県津市上浜町 1515 三重大学工学部分子素材工  
学科内

【氏名又は名称】 宮本 啓一

## 【代理人】

【識別番号】 100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203001

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書  
 【発明の名称】 エラスチン成型体  
 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 平均繊維径が  $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$  である脂肪族ポリエステル  
 の表面平滑繊維、多孔質繊維または中空繊維からなる繊維構造体の支持基材と、  
 エラスチン架橋体からなるエラスチン成型体。

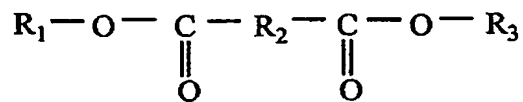
【請求項 2】 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、  
 ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体よりなることを特徴とする請求項  
 1 に記載のエラスチン組成物。

【請求項 3】 前記エラスチン架橋体が、水溶性エラスチンと 1 種以上の架  
 橋剤からなることを特徴とする請求項 1 に記載のエラスチン成型体。

【請求項 4】 前記架橋剤が、下記一般式 (1) で表される水溶性化合物で  
 あることを特徴とする請求項 3 に記載のエラスチン成型体。

<一般式 (1)>

【化 1】

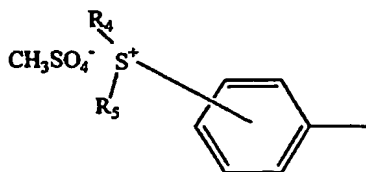


... (1)

( $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$  は、下記構造式 <A> または <B> の何れかであり、 $\text{R}_1$  と  $\text{R}_3$  とは同じ  
 であっても異なってもよく)

<A>

【化 2】

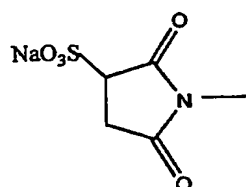


( $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  は、 $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  のいずれかであり、 $\text{R}_4$  と  $\text{R}_5$  とは同じであっても

異なってもよい。)

<B>

【化3】



(R<sub>2</sub>は下記構造式<C>または<D>の何れかで表される化合物であり)

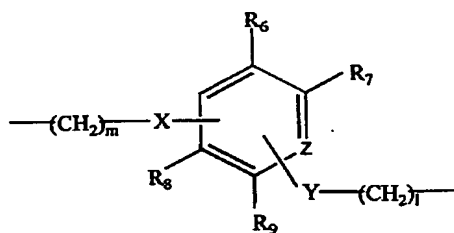
<C>

【化4】



<D>

【化5】



(m, l は 0 ~ 15 までの整数であり、X, Y は、CH<sub>2</sub> または O の何れかであり、X と Y は同じであっても異なってもよく、Z は C または N の何れかであり、R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> は H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> の何れかであり、R<sub>6</sub> ~ R<sub>9</sub> はそれぞれ同じであっても異なってもよい。)

【請求項 5】 前記エラスチン架橋体が、タンパク質、ポリアミノ酸、糖質、細胞増殖因子の内少なくとも一つを含有することを特徴とする請求項 1 に記載のエラスチン成型体。

【請求項 6】 前記タンパク質が、コラーゲン、ゼラチン、フィブロネクチン、フィブリン、トロニン、ラミニンの何れかであることを特徴とする請求項

5に記載のエラスチン成型体。

【請求項7】 前記ポリアミノ酸が、ポリリジン、ポリグルタミン酸の何れかであることを特徴とする請求項5に記載のエラスチン成型体。

【請求項8】 前記糖質が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、アルギン酸、キチン、キトサン、セルロース、デンプンの何れかであることを特徴とする請求項5に記載のエラスチン成型体。

【請求項9】 前記細胞増殖因子が、FGF（繊維芽細胞増殖因子）、EGF（上皮増殖因子）、PDGF（血小板由来増殖因子）、IGF（インスリン様増殖因子）、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）、TGF- $\beta$ （ $\beta$ 型形質転換増殖因子）、NGF（神経増殖因子）、HGF（肝細胞増殖因子）、BMP（骨形成因子）の何れかであることを特徴とする請求項5に記載のエラスチン成型体。

【請求項10】 平均繊維径が0.05～50  $\mu$ mである脂肪族ポリエステル、表面平滑繊維、多孔質繊維または中空繊維からなる繊維構造体に、水溶性エラスチンと1種以上の架橋剤を含浸させエラスチン架橋体を形成することを特徴とするエラスチン成型体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、平均繊維径が0.05～50  $\mu$ mである中空繊維または多孔質繊維の脂肪族ポリエステルからなる繊維構造体を支持基材とし、その支持基材により補強されたエラスチン成型体に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、大きく損傷したりまたは失われた生体組織と臓器の治療法の1つとして、細胞の分化、増殖能を利用し元の生体組織及び臓器に再構築する技術である再生医療の研究が活発になってきている。神経再生もそのひとつであり、神経組織が切断された患者の神経欠損部に人工材料からなるチューブで断端間を架橋し、神経組織を誘導する研究が行われている。チューブとしては、シリコン、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、その共重合体また

は複合体からなり、その内面にコラーゲンやラミニンをコーティングしたものが用いられている。

#### 【0003】

また血管再生においては、人工材料チューブとして、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、その共重合体または複合体からなり、その内面にゼラチン、アルブミン、コラーゲン、ラミニンをコーティングしたものが用いられている。

#### 【0004】

特開平8-333661号公報（特許文献1）には、合成樹脂からなる人工血管基材の内腔面に、直接、又はゼラチンもしくはコラーゲンを塗布し架橋剤で固定した上に、水溶性エラスチンをコアセルベーション（凝集）させ架橋剤により固定した人工血管が記載されている。

#### 【0005】

また特開平9-173361号公報（特許文献2）には、合成樹脂からなる人工血管基材の内腔面に、アルブミンを塗布し、加熱するか又は加熱後更に架橋剤で架橋して構築したアルブミン層上に水溶性エラスチンをコアセルベーション（凝集）させ架橋剤により固定した人工血管が記載されている。しかし前述のシリコン、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエステルは、生体吸収性が無いために長期安全性の問題、さらに再生した神経や血管を圧迫または阻害する問題がある。また、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンの共重合体または複合体は、生体吸収性はあるものの圧縮強度に問題があり、再生した神経や血管を圧迫する問題がある。ちなみに体内に移植するチューブや人工血管に求められるヤング率は $1 \times 10^4 \sim 2 \times 10^6 \text{ Pa}$ である。

#### 【0006】

前述の材料に対し、宮本らは国際公開第02/096978号公報（特許文献3）の中で生体吸収性、圧縮強度に優れ、さらには細胞増殖因子とハイブリッドさせることで細胞増殖因子の徐放機能を付与させることが可能であるエラスチン架橋体について報告している。しかしこのエラスチン架橋体は、引き裂き強度に問題があったため手術時に縫合が困難で、体内での利用が制限されるという問題



があった。

【0007】

手術時の縫合において望まれる引き裂き強度は0.3 MPa以上である。

【0008】

【特許文献1】

特開平8-333661号公報

【0009】

【特許文献2】

特開平9-173361号公報

【0010】

【特許文献3】

国際公開第02/096978号公報

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の主な目的は、生体吸収性を有し、手術時などの縫合に耐えうる引き裂き強度と柔軟性を有する体内移植用のチューブや人工血管用の素材を提供する。

【0012】

【課題を解決するための手段】

平均繊維径が0.05～50  $\mu\text{m}$ である脂肪族ポリエステル表面平滑繊維、中空繊維または多孔質繊維からなる繊維構造体を支持基材として用いることにより、柔軟で生体吸収性がありかつ実用上縫合可能な引き裂き強度を有するエラスチン成型体を提供する。

【0013】

本発明は、以下のとおりである。

1. 平均繊維径が0.05～50  $\mu\text{m}$ である脂肪族ポリエステルの表面平滑繊維、多孔質繊維または中空繊維からなる繊維構造体の支持基材とエラスチン架橋体からなるエラスチン成型体。
2. 前記脂肪族ポリエステルが、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンまたは、それらの共重合体よりなる1のエラスチン成型体。

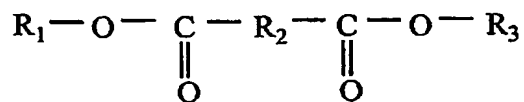
3. 前記エラスチン架橋体が、水溶性エラスチンと1種以上の架橋剤からなる1のエラスチン成型体。

4. 前記架橋剤が、下記一般式(1)で表される水溶性化合物であることを特徴とするエラスチン成型体。

【0014】

<一般式(1)>

【化6】



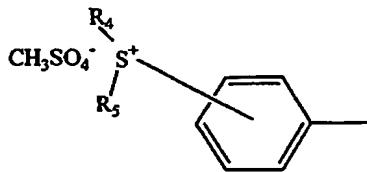
... (1)

(R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>は、下記構造式<A>または<B>の何れかであり、R<sub>1</sub>とR<sub>3</sub>とは同じであっても異なってもよく)

【0015】

<A>

【化7】

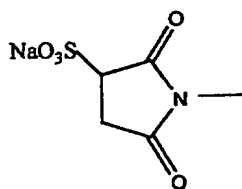


(R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>は、H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>のいずれかであり、R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>とは同じであっても異なってもよい。)

【0016】

<B>

## 【化 8】



( $R_2$ は下記構造式<C>または<D>の何れかで表される化合物であり)

【0017】

&lt;C&gt;

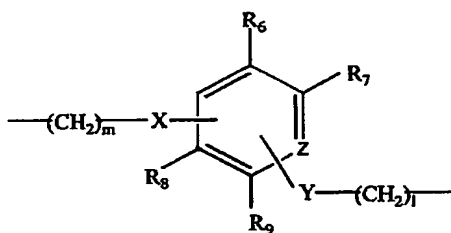
## 【化 9】



【0018】

&lt;D&gt;

## 【化 10】



( $m, l$ は0～15までの整数であり、 $X, Y$ は、 $CH_2$ またはOの何れかであり、 $X$ と $Y$ は同じであっても異なってもよく、 $Z$ はCまたはNの何れかであり、 $R_6, R_7, R_8, R_9$ はH,  $CH_3, C_2H_5$ の何れかであり、 $R_6 \sim R_9$ はそれぞれ同じであっても異なっても良い。)

【0019】

5. 前記エラスチン架橋体が、タンパク質、ポリアミノ酸、糖質、細胞増殖因子の内少なくとも一つを含有することを特徴とする1のエラスチン成型体。

6. 前記タンパク質が、コラーゲン、ゼラチン、フィブロネクチン、フィブリン、トロニン、ラミニンの何れかであることを特徴とする5のエラスチン成型体

。

7. 前記ポリアミノ酸が、ポリリジン、ポリグルタミン酸の何れかであることを特徴とする5のエラスチン成型体。

8. 前記糖質が、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、アルギン酸、キチン、キトサン、セルロース、デンプンの何れかであることを特徴とする5のエラスチン成型体。

9. 前記細胞増殖因子が、FGF（繊維芽細胞増殖因子）、EGF（上皮増殖因子）、PDGF（血小板由来増殖因子）、IGF（インスリン様増殖因子）、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）、TGF- $\beta$ （ $\beta$ 型形質転換増殖因子）、NGF（神経増殖因子）、HGF（肝細胞増殖因子）、BMP（骨形成因子）の何れかであることを特徴とする5のエラスチン成型体。

#### 【0020】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳述する。なお、これらの実施例等および説明は本発明を例示するものであり、本発明の範囲を制限するものではない。本発明の趣旨に合致する限り他の実施の形態も本発明の範疇に属し得ることは言うまでもない。

#### 【0021】

本発明で使用されている繊維構造体とは、単数または複数の繊維が積層され、集積されて形成された3次元の構造体を挙げる。構造体の形態としては、例えば不織布、メッシュ、チューブなどが挙げられる。

#### 【0022】

該繊維構造体を形成する高分子化合物は物脂肪族ポリエステルである。

#### 【0023】

脂肪族ポリエステルとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトン、ポリブチレンサクシネート、ポリエチレンサクシネートおよびこれらの共重合体などが挙げられる。これらのうち、脂肪族ポリエステルとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンが好ましく、特にポリ乳酸、ポリカプロラクトンが好ましい。

## 【0024】

本発明の繊維構造体は平均繊維径が $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$ である繊維により形成される。 $0.05 \mu\text{m}$ 以下であると、生体内分解性が大きく分解に要する時間が短すぎるため好ましくない。また平均繊維径が $50 \mu\text{m}$ より大きいと、チューブに成型した際伸縮性が低く、エラスチン特有の弾性の発現を妨げる可能性があるため好ましくない。より好ましい平均繊維径は $0.2 \sim 25 \mu\text{m}$ であり、特に好ましい平均繊維径は $0.2 \sim 20 \mu\text{m}$ である。なお繊維径とは繊維断面の直径を表す。

## 【0025】

本発明の繊維構造体を製造する方法としては、静電紡糸法、スパンボンド法、メルトブロー法、フラッシュ紡糸法等が挙げられる。その中でも、静電紡糸法が好ましい。

## 【0026】

静電紡糸法では脂肪族ポリエステルを揮発性溶媒に溶解した溶液を電極間で形成された静電場中に吐出し、溶液を電極に向けて曳糸し、形成される繊維状物質を捕集することによって得ることができる。繊維状物質とは既に溶液の溶媒が留去され、繊維構造体となっている状態のみならず、いまだ溶液の溶媒を含んでいる状態も示している。本発明で用いられる電極は、金属、無機物、または有機物のいかなるものでも導電性を示しさえすれば良い。また、絶縁物上に導電性を示す金属、無機物、または有機物の薄膜を持つものであっても良い。本発明における静電場は一对又は複数の電極間で形成されており、いずれの電極に高電圧を印加しても良い。これは例えば電圧値が異なる高電圧の電極が2つ（例えば $15 \text{ kV}$ と $10 \text{ kV}$ ）と、アースにつながった電極の合計3つの電極を用いる場合も含み、または3本を超える数の電極を使う場合も含むものとする。

## 【0027】

本発明において静電紡糸に用いられる脂肪族ポリエステル溶液中の脂肪族ポリエステルの濃度は、 $1 \sim 30$ 重量%であることが好ましい。脂肪族ポリエステルの濃度が1重量%より小さいと、濃度が低すぎるため繊維構造体を形成することが困難となり好ましくない。また、 $30$ 重量%より大きいと得られる繊維構造体

の繊維径が大きくなり好ましくない。より好ましい脂肪族ポリエステル濃度は 2～20 重量%である。

#### 【0028】

本発明で静電紡糸に用いられる脂肪族ポリエステル溶液を形成する揮発性溶媒は、脂肪族ポリエステルを溶解し、常圧での沸点が 200℃以下であり、27℃で液体である物質である。

#### 【0029】

具体的な揮発性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、トルエン、テトラヒドロフラン、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール、水、1,4-ジオキサン、四塩化炭素、シクロヘキサン、シクロヘキサノン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどが挙げられる。これらのうち、脂肪族ポリエステルの溶解性等から、塩化メチレン、クロロホルム、アセトンが特に好ましい。

#### 【0030】


これらの溶媒は単独で用いても良く、複数の溶媒を組み合わせても良い。また、本発明においては、本目的を損なわない範囲で、他の溶媒を併用しても良い。

#### 【0031】

該溶液を静電場中に吐出するには、任意の方法を用いることが出来る。例えば、一例として図1を用いて以下説明する。脂肪族ポリエステルの溶液2をノズルに供給することによって、溶液を静電場中の適切な位置に置き、そのノズルから溶液を電界によって曳糸して繊維化させる。このためには適宜な装置を用いることができ、例えば注射器の筒状である溶液保持槽3の先端部に適宜の手段、例えば高電圧発生器6にて電圧をかけた注射針状の溶液噴出ノズル1を設置して、溶液をその先端まで導く。接地した繊維状物質捕集電極5から適切な距離に該噴出ノズル1の先端を配置し、溶液2が該噴出ノズル1の先端を出るときにこの先端と繊維状物質捕集電極5の間にて繊維状物質を形成させる。

#### 【0032】

また当業者には自明の方法で該溶液の微細滴を静電場中に導入することもでき



る。一例として図2を用いて以下に説明する。その際の唯一の要件は液滴を静電場中に置いて、繊維化が起こりうるような距離に繊維状物質捕集電極5から離して保持することである。例えば、ノズル1を有する溶液保持槽3中の溶液2に直接、直接繊維状物質捕集電極に対抗する電極4を挿入しても良い。

#### 【0033】

該溶液をノズルから静電場中に供給する場合、数個のノズルを用いて繊維状物質の生産速度を上げることもできる。電極間の距離は、帯電量、ノズル寸法、紡糸液流量、紡糸液濃度等に依存するが、10kV程度のときには5～20cmの距離が適当であった。また、印加される静電気電位は、一般に3～100kV、好ましくは5～50kV、一層好ましくは5～30kVである。所望の電位は任意の適切な方法で作れば良い。

#### 【0034】


上記説明は、電極がコレクタを兼ねる場合であるが、電極間にコレクタとなりうる物を設置することで、電極と別にコレクタを設けることが出来る。またコレクタの形状を選択することで、シート、チューブが得られる。さらに、例えばベルト状物質を電極間に設置してコレクタとすることで、連続的な生産も可能となる。

#### 【0035】

本発明においては、該溶液をコレクタに向けて曳糸する間に、条件に応じて溶媒が蒸発して繊維状物質が形成される。通常室温であればコレクタ上に捕集されるまでの間に溶媒は完全に蒸発するが、もし溶媒蒸発が不十分な場合は減圧条件下で曳糸しても良い。また、曳糸する温度は溶媒の蒸発挙動や紡糸液の粘度に依存するが、通常は、0～50℃である。そして繊維状物質がコレクタ上に集積されて繊維構造体が製造される。

#### 【0036】

本発明によって得られる繊維構造体は、単独で用いても良いが、取扱性やその他の要求事項に合わせて、他の部材と組み合わせて使用しても良い。例えば、コレクタとして支持基材となりうる不織布や織布、フィルム等を用い、その上に繊維構造体を形成することで、支持基材と該繊維構造体を組み合わせた部材を作成



することも出来る。

**【0037】**

本発明に使用する水溶性エラスチンとは特に限定されるものではないが、エラスチンを加水分解して得られるものであり、具体的には動物の頸靱帯などを熱シユウ酸処理して得られる $\alpha$ -エラスチンもしくは $\beta$ -エラスチン、エラスチンをアルカリエタノール処理して得られる $\kappa$ -エラスチン、エラスターゼにより酵素処理した水溶性エラスチンおよびエラスチン生合成経路における前駆体であるトロポエラスチンなどの少なくとも1種以上のエラスチンを使用することができる。トロポエラスチンは特に限定されるものではなく動物細胞からの抽出物でも、遺伝子組み換え法により得られるトロポエラスチン遺伝子産物の少なくとも1種類以上を使用することができる。

**【0038】**

本発明のエラスチン架橋体は、水溶性エラスチンから選ばれた1種以上を水溶性架橋剤で架橋して得ることができる。

**【0039】**

水溶性エラスチンは、全重量の約94%が疎水性アミノ酸、約1%が側差にアミノ基を含むアミノ酸（リジン、アルギニン、ヒスチジン）で形成された疎水性タンパク質である。

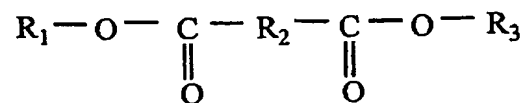
**【0040】**

本発明に使用する水溶性架橋剤は、水溶性エラスチンの側鎖のアミノ基と反応し、架橋反応するものであれば何れの水溶性架橋剤であっても使用することができる。該水溶性架橋剤としては例えば、グルタルアルデヒド、エチレングリシジルエーテルなどや下記一般式で表される分子中心領域に疎水性部を有し、両末端に活性エステル基を有する化合物などを挙げることができる。中でも下記一般式（1）で表される化合物を架橋剤として用いると、生体に適した弾性を有する成型性良好な成型体を得ることができ好ましい。

**【0041】**

<一般式（1）>

【化 1 1】



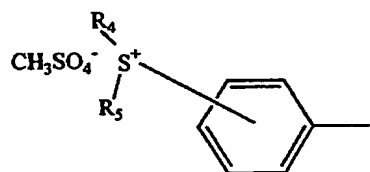
... (1)

( $R_1, R_3$ は、下記構造式<A>または<B>の何れかであり、 $R_1$ と $R_3$ とは同じであっても異なってもよく)

【0042】

&lt;A&gt;

【化 1 2】

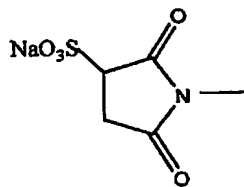


( $R_4, R_5$ は、H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>のいずれかであり、 $R_4$ と $R_5$ とは同じであっても異なってもよい。)

【0043】

&lt;B&gt;

【化 1 3】



( $R_2$ は下記構造式で表される<C>または<D>の何れかで表される化合物であり)

【0044】

&lt;C&gt;

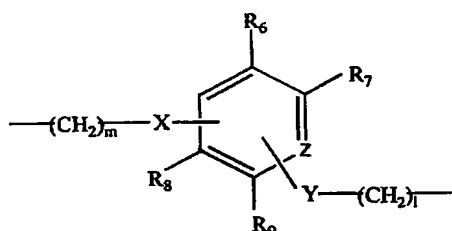
【化14】



【0045】

&lt;D&gt;

【化15】



( $m, l$  は 0 ~ 15 までの整数であり、 $X, Y$  は、 $\text{CH}_2$  または  $\text{O}$  の何れかであり、 $X$  と  $Y$  は同じであっても異なってもよく、 $Z$  は  $\text{C}$  または  $\text{N}$  の何れかであり、 $R_6, R_7, R_8, R_9$  は  $\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$  の何れかであり、 $R_6 \sim R_9$  はそれぞれ同じであっても異なっても良い。)

【0046】

分子中心領域に疎水性部を有する化合物は、疎水性アミノ酸を多く含むエラスチンと、疎水性相互作用により強固で安定した構造体を形成する。

【0047】

しかし、疎水性部を多く含む化合物は、有機溶媒には可溶ではあるが、水に難溶または不溶となり水系で取り扱いにくい。本発明の水溶性架橋剤は上記一般式で表されるジカルボン酸化合物の両末端を 4-hydroxyphenyldimethyl-sulfoniummethylsulfate (4ヒドロキシフェニルジメチルースルホニウムメチルメチルサルフェイト: 以下DSP) で活性エステル化させたもので、疎水性アミノ酸を多く含むエラスチンと強固な安定した構造体を取る疎水性部を有しながら、かつ水系で取り扱える特徴を有するものである。

【0048】

また本発明の水溶性架橋剤は、その化学式の両末端の活性エステル基が、水溶性エラスチンのアミノ酸とペプチド結合し、架橋する。架橋反応の条件は特に限定されるものではないが、反応温度は常圧またはオートクレーブなどの加圧下で 4～150℃の範囲であることが好ましい。特に架橋の操作性の点から 10～120℃の範囲が好ましい。

#### 【0049】


本発明のエラスチン架橋体は、水溶性エラスチンおよび架橋剤以外の第3成分を含有するものであっても良い。

#### 【0050】

該成分には、例えばコラーゲン、ゼラチン、フィブロネクチン、フィブリン、ラミニン、カゼイン、ケラチン、セリシン、トロニンなどのタンパク質および／またはポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ポリリジンなどのポリアミノ酸および／またはポリガラクトチュロン酸、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、デルマトン硫酸、コンドロイチン、デキストラン硫酸、硫酸化セルロース、アルギン酸、デキストラン、カルボキシメチルキチン、ガラクトマンナン、アラビアガム、トラガントガム、ジェランガム、硫酸化ジェラン、カラヤガム、カラギーナン、寒天、キサントガム、カードラン、プルラン、セルロース、デンプン、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、グルコマンナン、キチン、キトサン、キシログルカン、レンチナン等の糖質および／または FGF (繊維芽細胞増殖因子)、EGF (上皮増殖因子)、PDGF (血小板由来増殖因子)、IGF (インスリン様増殖因子)、VEGF (血管内皮細胞増殖因子)、TGF- $\beta$  ( $\beta$ 型形質転換増殖因子)、NGF (神経増殖因子)、HGF (肝細胞増殖因子)、BMP (骨形成因子) 等の細胞増殖因子などが第三成分として挙げられる。

#### 【0051】

特に、ゼラチン、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、ヘパリン、コンドロイチン硫酸などの細胞外マトリックス成分や FGF (繊維芽細胞増殖因子)、EGF (上皮増殖因子)、VEGF (血管内皮細胞増殖因子)、NGF (神経増殖因子)、HGF (肝細胞増殖因子) などの細胞増殖因子は細胞の接着および



増殖を高めるために好ましい。

**【0052】**

本発明のエラスチン架橋体に含有する水溶性エラスチンの割合は、エラスチン架橋体に対して0.5～99.5重量%の範囲であることが好ましい。更に好ましくは1～95重量%であり、この範囲であれば生体に適した弾性を有する成型性良好な成型体を得ることができる。

**【0053】**

本発明の繊維構造体により補強されたエラスチン組成物を作製する方法としては、特に限定されるものではないが、一般的な合成樹脂の成型に用いられる成型用の型を用いて得ることができる。例えば、成型用の型の中に予め繊維構造体を置き、その後水溶性エラスチンと水溶性架橋剤を混ぜ合わせ、水溶性エラスチン水溶液とした後、成型器に流し込み、オートクレーブなどで加熱架橋させると、その鑄型を反映した膜状、棒状、ペレット状またはチューブ状などのエラスチン組成物を得ることができる。

**【0054】**

本発明の水溶性架橋剤により架橋して得られたエラスチン架橋体は、生体内で生分解を受けやすい特徴を有する。その生分解速度は、エラスチン架橋体の架橋度と関係するため、架橋条件を変え架橋度を変えることにより制御することができる。

**【0055】**

本発明のエラスチン架橋体は、弾性に優れる架橋体であるが、生体に適合しやすくするためにヤング率 $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^7 \text{ Pa}$ の範囲が好ましく、特に $1 \times 10^3 \sim 2 \times 10^6 \text{ Pa}$ の範囲が好ましい。

**【0056】****【発明の効果】**

本発明は、脂肪族ポリエステルよりなり、平均繊維径が $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$ である中空繊維または多孔質繊維からなる繊維構造体を支持基材として用いることにより、エラスチンが有する弾性・柔軟性を保持しかつエラスチン架橋体に縫合可能な引き裂き強度を付与することが可能となることである。このようなエラス

チン成型体は、血管および神経再生における人工材料として有用である。

#### 【0057】

##### 【実施例】

以下の実施例により、本発明の詳細をより具体的に説明する。しかし、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 【0058】

本実施例に使用したポリ乳酸 (LACTY 9031) は島津製作所 (株)、エラスチンは ELASTIN PRODUCTS 社製、塩化メチレン (特級)、シユウ酸 (特級)、セルロース性透析チューブ (分画分子量 6,000~10,000)、ドデカンジカルボン酸、4-ヒドロキシフェニルジメチルスルフォニウムメチルサルフェイト、ジシクロヘキシルカルボジイミド、アセトニトリル (特級)、トリエチルアミンは和光純薬工業 (株) のものを使用した。

#### 【0059】

##### ポリ乳酸チューブ作製法

ポリ乳酸 1 g、塩化メチレン 8 g を室温 (25℃) で混合しドープを作製した。図 2 に示す装置を用いて、該ドープを毎分 60 回転する繊維状物質捕集電極 5 (直径 2 mm, 長さ 200 mm) に 5 分間吐出した。噴出ノズル 1 の内径は 0.8 mm、電圧は 12 kV、噴出ノズル 1 から繊維状物質捕集電極 5 までの距離は 10 cm であった。得られたポリ乳酸チューブは、直径 2 mm, 長さ 20 mm であった。また、目付けについては吐出時間を変えることでコントロールし、目付け量が 20 g/m<sup>2</sup>, 40 g/m<sup>2</sup> の 2 種類のサンプルを作製した。

#### 【0060】

##### 水溶性エラスチンの調整法

エラスチン (ELASTIN PRODUCTS 社製) 20 g に対し 0.25 M シユウ酸 150 ml を加え、100℃にて 1 時間処理する。冷却後、遠心分離 (3000 rpm, 30 min) し、上澄みを集めセルロース性透析チューブに入れ、脱イオン水に対して 48 時間透析しシユウ酸を除去する。その後凍結乾燥して水溶性エラスチンを得た。

#### 【0061】

### 水溶性架橋剤の調整法

ドデカンジカルボン酸 0.64 g (2.5 mmol) と 4-ヒドロキシフェニルジメチルスルフォニウムメチルサルフェイト 1.33 g (5 mmol) をアセトニトリル 35 ml に 60℃ で溶解し、放冷後ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.03 g (5 mmol) を加え、25℃ で 5 時間攪拌を行った。その後反応中に生じたジシクロヘキシル尿素をガラスフィルターでろ過し除去した。更にろ液をエーテル 70 ml に滴下して固化させた。該固形物を減圧乾燥して、水溶性架橋剤 1.4 g を得た。得られた架橋剤の純度は<sup>1</sup>H-NMR より 98% であった。

#### 【0062】

##### [実施例 1]

脱イオン水 1 ml に、水溶性エラスチン 200 mg を加えて攪拌し、20% 水溶性エラスチン水溶液を得た。該水溶液の温度を 25℃ とし、これに水溶性架橋剤 72 μmol (該水溶液中のエラスチンのアミノ基量 (24 μmol) の 3 倍量) を加え 5 分間攪拌した。次にトリエチルアミンを 24 μmol 加え更に 5 分間攪拌した後、ポリ乳酸チューブ(目付け量: 20 g/m<sup>2</sup>)を設置した直径 2.2 mm, 長さ 30 mm 円筒状のテンプレートに流し込み 2 日間静置しゲル化させ、脱イオン水で充分洗浄し乳白色で弾性に富む円筒状のエラスチン成型体を得た。また、得られたエラスチン成型体を 110℃ で 10 分間オートクレーブ処理を行い、形状に変化が見られない滅菌されたエラスチン成型体を得た。得られたエラスチン成型体のヤング率は  $1 \times 10^5$  Pa であった。

得られた成型体については、DIN 53507、53504 を参考に、テンシロン装置 (INSTRON) を用いて引き裂き強度の測定を行った。結果は表 1 に示す。

#### 【0063】

【表 1】

各種素材の物性値

	材料	平均繊維径 ( $\mu\text{m}$ )	目付け量 ( $\text{g}/\text{m}^2$ )	引き裂き強度 (MPa)
実施例 1	ポリ乳酸/エラスチン	0.1	20	0.70
実施例 2	〃	0.1	40	1.30
比較例 1	エラスチン	—	—	0.01

【0064】


〔実施例 2〕

ポリ乳酸チューブの目付け量が  $40 \text{ g}/\text{m}^2$  である以外は、実施例 1 と同様の処理を行なった。得られたエラスチン成型体のヤング率は  $1 \times 10^6 \text{ Pa}$  であった。

【0065】

〔比較例 1〕

実施例 1 を参考にして作製したエラスチンの引き裂き強度測定を行った。




【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 生体吸収性を有し、手術時などの縫合に耐えうる引き裂き強度と柔軟性を有する体内移植用のチューブや人工血管用の素材を提供する。

【解決手段】 平均繊維径が  $0.05 \sim 50 \mu\text{m}$  である脂肪族ポリエステル、表面平滑繊維、中空繊維または多孔質繊維からなる繊維構造体を支持基材として用いることにより、柔軟で生体吸収性がありかつ実用上縫合可能な引き裂き強度を有するエラスチン成型体を提供する。

【選択図】 なし



【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 94398F  
【提出日】 平成15年 5月 9日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 特願2003- 94398  
【補正をする者】  
    【識別番号】 000003001  
    【氏名又は名称】 帝人株式会社  
【補正をする者】  
    【識別番号】 503120656  
    【氏名又は名称】 宮本 啓一  
【代理人】  
    【識別番号】 100099678  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 三原 秀子

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 発明者

【補正方法】 変更

## 【補正の内容】

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 北薊 英一

## 【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 三好 孝則

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 兼子 博章

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 鷺見 芳彦

## 【発明者】

【住所又は居所】 三重県津市上浜町1515 三重大学工学部分子素材工学科内

【氏名】 宮本 啓一

## 【発明者】

【住所又は居所】 三重県津市江戸橋2丁目174 三重大学医学部整形外科内

【氏名】 平田 仁

【プルーフの要否】 要

特願 2003-094398

出願人履歴情報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名

帝人株式会社

特願 2003-094398

ページ： 2/E

出願人履歴情報

識別番号

[503120656]

1. 変更年月日  
[変更理由]

2003年 3月31日

新規登録

住 所  
氏 名

三重県津市上浜町1515 三重大学工学部分子素材工学科内  
宮本 啓一